

Aus dem Senckenbergischen Pathologischen Institut der Universität Frankfurt am Main
(Direktor: Prof. Dr. A. Lauche).

Über den Nucleinsäuregehalt in verschiedenen Tumoren.

(Adenocarcinome, Nieren-, Schilddrüsen-, Lebercarcinome und Sarkom.)

Von

W. Sandritter.

Mit 9 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 28. Dezember 1951.)

Die biologische Bedeutung der Nucleinsäuren im Leben der Zelle beim Wachstum, der Teilung und Funktion wurde in der vorhergehenden Mitteilung aufgezeigt. In den Zellen von Plattenepithel- und kleinzelligen Bronchialcarcinomen mußten wir auf Grund der quantitativen Nucleinsäurebestimmungen eine Störung des Nucleinsäureeiweißstoffwechsels annehmen. Diese ist Ausdruck einer tiefgreifenden Regulationsstörung, deren Wesen wir in einer Zellteilungs-enthemmung sahen.

Im 2. Teil der Untersuchungen sollen diese Beziehungen zwischen der Regulation und den Funktionsstörungen der eiweißbildenden Systeme an Hand des quantitativen Nucleinsäurenachweises verschiedener Tumoren weiterverfolgt und ergänzt werden.

Die methodischen Voraussetzungen und das Verfahren sind die gleichen wie in der 1. Mitteilung.

Es wurden 8 Fälle von Adenocarcinomen (Magen, Dickdarm, Uterus), 2 Leberzellcarcinome, 1 Nierencarcinom, 2 Schilddrüsen- und 1 Schilddrüsenadenom untersucht. In jedem Falle wurde das entsprechende Muttergewebe zum Vergleich herangezogen. Außerdem hatten wir Gelegenheit 2 Tiertumoren zu untersuchen¹.

Einer Einteilung der Carcinomzellen der verschiedenen Fälle in die Zelltypen nach *Caspersson* stellten sich Schwierigkeiten entgegen. Die Einordnung in das *Casperssonsche* Zellschema soll deshalb erst bei der Besprechung der Befunde im Zusammenhang mit der Diskussion über die Funktion der proteinbildenden Systeme erfolgen.

1. Adenocarcinome des Uterus.

F. 279/51 (Patientin F. A.), 63 Jahre.

Klinische Diagnose: Carcinom des Corpus uteri, geringe Infiltration der Parametrien. Probe-excision. Fixiert 20 Std. in 96%igem Alkohol.

¹ Herrn Dr. *Dittmar* (Paul Ehrlich Institut, Direktor Professor Dr. *Prigge*) danken wir für die Überlassung des Materials.

Mikroskopischer Befund: Es handelt sich um ein regelmäßig gebautes Adenocarcinom vom Typ des malignen Adenoms, dessen Drüsenschläuche dicht beieinander liegen und nur durch schmale gefäßführende Septen von einander getrennt sind. Die Zellen sind im Durchschnitt $13\ \mu$ groß mit großen blasigen Kernen und deutlichen Nucleolen (siehe Abb. 1).

F. 232/51 (Patientin M. M.), 75 Jahre.

Klinische Diagnose: Carcinom des Corpus uteri. Keine Metastasen. Probeexcision. Fixierung 20 Std. in 96%igem Alkohol.

Mikroskopischer Befund: Es handelt sich um ein Adenocarcinom vom Typ des malignen Adenoms. Die Drüsenschläuche bestehen aus regelmäßig gebauten, in 2—3 Lagen übereinander ge-

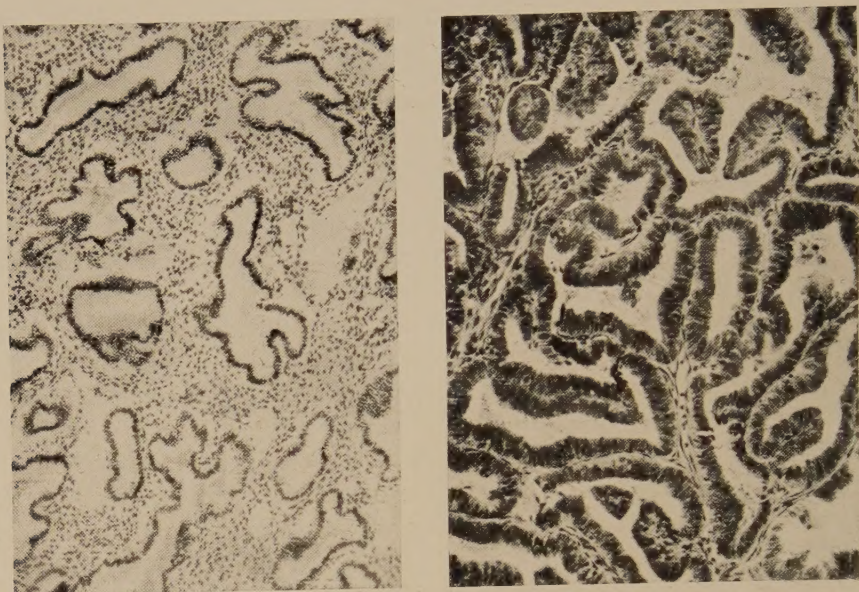


Abb. 1. Fall M. E. und F. 279/51. Galloeyaninchromalaufärbung. Linkes Bild: Fall M. E. Vergrößerung 77fach. Normale Uterusschleimhaut im Beginn der Sekretionsphase. Sehr schwache Cytoplasmabasophilie, chromatinreiche Kerne ohne erkennbare Nucleolen. Rechtes Bild: F. 279/51. Vergrößerung 140fach. Adenocarcinom des Uterus vom Typ des malignen Adenoms. Kerne und Cytoplasma stark basophil.

schichteten, im Durchschnitt $14\text{--}15\ \mu$ großen Zellen. Das Protoplasma zeigt eine deutliche Basophilie. Die Kerne sind groß und bläschenförmig mit deutlicher Kernmembran, kleinem aber deutlichem Nucleolus und fein verteiltem Chromatin.

F. 261/51 (Patientin P.), 42 Jahre.

Klinische Diagnose: Portiocarcinom. Probeexcision. Fixiert 20 Std. in 96%igem Alkohol.

Mikroskopischer Befund: In einem stark von Rundzellen infiltrierten Bindegewebe liegen kleine Zellstränge eines drüsenbildenden Carcinoms. Die Zellen sind im Durchschnitt $12\text{--}14\ \mu$ groß, das Protoplasma ist deutlich basophil. Die Kerne sind rund bis oval, gelegentlich atypisch, sehr chromatinreich, die Nucleolen sind nur vereinzelt zu sehen. *Normale Uterusschleimhaut wurde zum Vergleich untersucht.*

M. E./49, 49 Jahre.

Klinische Diagnose: Totalexstirpation des Uterus wegen Metrorrhagien. 2 Std. post operationem fixiert für 20 Std. in 96%igem Alkohol.

Mikroskopischer Befund: In dem untersuchten Schnitt findet sich normale Uterusschleimhaut im Beginn der Sekretionsphase und ein Schleimhautpolyp (Abb. 1). Die Drüsenschläuche bestehen aus zylindrischen Zellen (etwa $17:8\ \mu$), das Protoplasma zeigt eine sehr schwache Basophilie, die Kerne sind oval, chromatinreich, nur z. T. mit deutlichen Nucleolen. Der Photozellenspalt kann nur an Stellen, in denen die Zellage aus 2—3 Zellen besteht, in Anwendung gebracht werden. Der Polyp ist ebenfalls aus regelmäßig gebauten Drüsenschläuchen aufgebaut, es besteht kein



deutlicher Unterschied zur normalen Schleimhaut, allerdings sieht man hier öfters mehrschichtige Zellagen aus etwas kleineren runden und chromatinreichen Zellen.

Nr.	Art des Gewebes	Zahl d. Mess.	DNS Vol.	V	RNS Vol.	V	GNS Vol.	Zellzahl	DNSZ	RNSZ	GNSZ
232/51	Uterus-Ca.	50	27,54	0,081	11,99	0,143	39,53	14	1,96	0,85	2,81
279/51	Uterus-Ca.	60	29,76	0,082	16,32	0,160	46,08	17,3	1,72	0,94	2,66
261/51	Portio-Ca.	102	34,36	0,069	15,6	0,113	49,96	13	2,64	1,04	3,68
M.E./49	Uterus-schleimh.	50	27,23	0,096	3,72	0,172	30,95	15	1,81	0,25	2,06
M.E./49	Uterus-polyp.	50	28,27	0,101	5,83	0,201	34,10	16	1,76	0,11	1,87

2. Adenocarcinome des Magens.

C. 395/51 (Patientin W. B.), 63 Jahre. Operation am 9. März 1951.

Klinische Diagnose: Magenresektion wegen Carcinoms. In Pylorusnähe fand sich ein fünfmarkstückgroßes kraterförmiges Carcinom. 2 Std. post operationem fixiert für 20 Std. in 96% igem Alkohol.

Mikroskopischer Befund: In sämtlichen Magenwandschichten findet man Zellstränge eines drüsenbildenden Carcinoms. Die Drüsenschläuche bestehen aus zylindrischen Zellen von $17:6\ \mu$

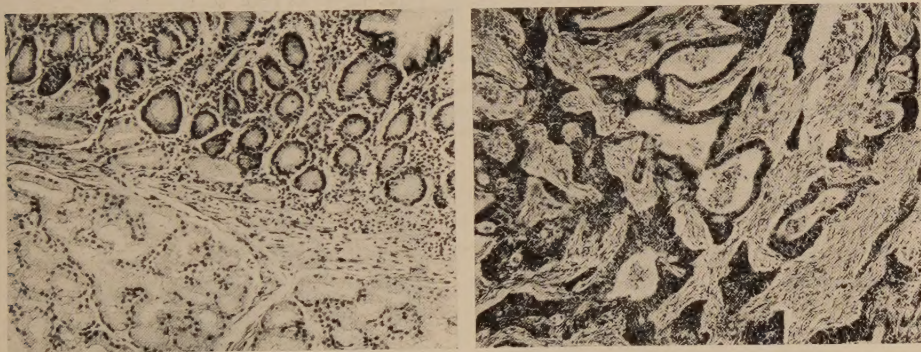


Abb. 2. Gallocyaninchromalaufärbung. Linkes Bild: Vergrößerung 120fach. Normale Magenschleimhaut, Pylorusnähe. Die Magenschleimhautdrüsen zeigen eine gering-stärkere Basophilie als die im unteren Bildabschnitt gelegenen Brunnerschen Drüsen. Rechtes Bild: C. 395/51. Vergrößerung 77fach. Adenocarcinom des Magens. Starke Cytoplasmabasophilie der zylindrischen Zellen, Kerne stiftförmig, Nucleolen von Chromatin verdeckt.

Größe, die Kerne liegen meistens basal, das Protoplasma ist deutlich basophil, an vielen Stellen liegen mehrere Zellagen nebeneinander. Die Kerne sind sehr chromatinreich, der Nucleolus ist meistens nicht zu sehen, an einzelnen Stellen besteht eine starke Kernpolymorphie (siehe Abb. 2).

C. 434/51 (Patient F. J.), 49 Jahre. Operation am 19. März 1951.

Klinische Diagnose: Magenresektion wegen Carcinoms. Es fand sich ein großes Carcinom der Magen hinterwand mit Einwachsen in den Pankreaskopf und das Quercolon. 2 Std. post operationem fixiert für 20 Std. in 96% igem Alkohol.

Mikroskopischer Befund: Es handelt sich um ein vorwiegend in soliden Strängen wachsendes Carcinom, das nur teilweise drüsige Strukturen bildet. Die Zellen liegen sehr dicht, sind etwa $12\ \mu$ groß, vorwiegend spindelig mit ovalen Kernen. Die Kerne sind sehr chromatinreich, der Nucleolus ist nicht zu sehen. Das Protoplasma ist deutlich basophil.

S. 285/51, 63 Jahre, männlich, gestorben am 16. März 1951, 18,30 Uhr, seziert 15 Std. nach dem Tode, fixiert 20 Std. in 96% igem Alkohol.

Makroskopische Diagnose: Zustand nach alter Magenresektion wegen Carcinoms. Scirrheses Carcinom an der Resektionsstelle. Carcinommetastasen in den regionären Lymphknoten. Bis walnußgroße Lebermetastasen. Hochgradige Lymphangiosis carcinomatosa beider Lungen.

Mikroskopischer Befund: Lunge: In den perivascularären Lymphräumen sowie in einzelnen Alveolen findet man Zellstränge eines soliden polymorphzelligen nur teilweise angedeutet drüsenbildenden Carcinoms. Das Zellplasma ist deutlich basophil, die Kerne chromatinreich ohne erkennbare Nucleolen. Vereinzelt sieht man Siegelringzellen. Die Zellen sind im Durchschnitt $12\ \mu$ groß.

Lebermetastase: Das Carcinom wächst hier in kleinen soliden Strängen zwischen schmalen gefäßführenden Bindegewebssepten. Meistens liegen 12—14 Zellen zusammen.

Normale Magenschleimhaut vom Pylorusbereich zum Vergleich.

C. N. M./51.

Normale Schleimhaut eines exstirpierten Magens. 1 Std. nach der Operation für 20 Std. in 96%igem Alkohol fixiert. (Siehe Abb. 2.)

Nr.	Art des Gewebes	Zahl d. Mess.	DNS Vol.	V	RNS Vol.	V	GNS Vol.	Zellzahl	DNSZ	RNSZ	GNSZ
395/51	Magen-Ca.	50	43,52	0,122	15,8	0,288	59,32	16	2,72	0,98	3,70
434/51	Magen-Ca.	56	31,77	0,091	23,18	0,201	54,95	13	2,44	1,78	4,22
285/51	Magen-Ca.	50	32,08	0,053	16,35	0,140	48,43	11,2	2,86	1,46	4,32
N.M./51	Magen-schleimh.	50	21,94	0,036	11,51	0,107	33,45	14	1,57	0,82	2,39

3. Adenocarcinome des Dickdarms.

S. 323/51, 67 Jahre, weiblich, gestorben am 24. März 1951, 20 Uhr, sezirt 36 Std. nach dem Tode, fixiert 20 Std. in 96%igem Alkohol.

Makroskopische Diagnose: Ringförmiges stenosierendes Sigmacarcinom. Einzelne bis walnußgroße Carcinometastasen im Netz.

Mikroskopischer Befund: Es handelt sich um ein drüsenbildendes Carcinom, das oft solide

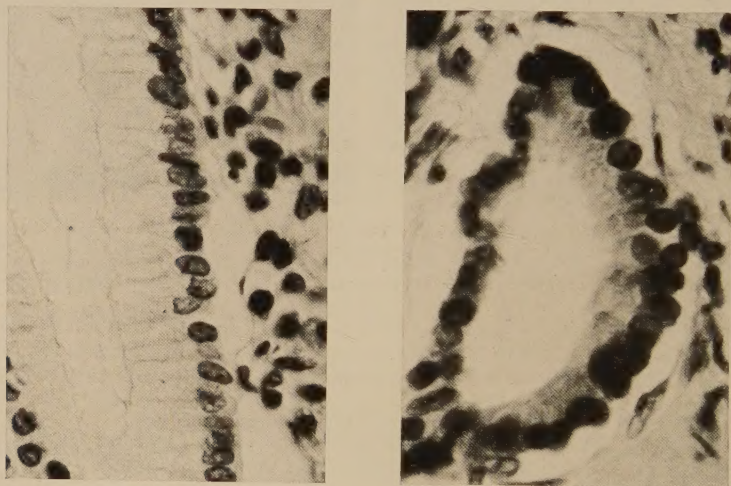


Abb. 3. Gallocyaninchromalauffärbung. Linkes Bild: Normale Colonschleimhaut. Vergrößerung 400fach. Kaum gefärbtes Protoplasma der zylindrischen Zellen. Basal gelegene Kerne mit netzförmigem Chromatin und kleinen Nucleolen. Rechtes Bild: S. 323/51. Vergrößerung 464fach. Adenocarcinom des Colon. Starke Cytoplasmabasophilie. Hyperchromatische dicht liegende Kerne.

Zellstränge aufweist. Die Zellen sind zylindrisch, etwa $18\ \mu$ lang und $7\ \mu$ breit. Das Protoplasma ist basophil, die Kerne sind stiftförmig, sehr chromatinreich, die Nucleolen sind sehr klein. (Siehe Abb. 3.)

S. 351/51, 32 Jahre, weiblich, gestorben am 2. April 1951, 2.30 Uhr, sezirt 30 Std. nach dem Tode, fixiert 20 Std. in 96%igem Alkohol.

Makroskopische Diagnose: Großes zerfallendes Carcinom des Colon im Bereich der Flexura lienalis, Metastasen in den paraaortalen Lymphknoten, kirschgroße Carcinometastasen in der Leber.

Mikroskopischer Befund: Lebermetastase: Es handelt sich um ein regelmäßig gebautes Adenocarcinom. Die Drüenschläuche liegen in einem zellarmen Bindegewebe dicht beieinander. Die Zellen sind im Durchschnitt 10—12 μ groß und haben einen chromatinreichen Kern ohne deutlichen Nucleolus.

Normale Colonschleimhaut zum Vergleich.

C. N. C./51. Normale Colonschleimhaut, 2 Std. post operationem für 20 Std. in 96%igem Alkohol fixiert.

Nr.	Art des Gewebes	Zahl d. Mess.	DNS Vol.	V	RNS Vol.	V	GNS Vol.	Zellzahl	DNSZ	RNSZ	GNSZ
323/51	Sigma-Ca.	50	34,83	0,053	15,82	0,144	50,65	14	2,48	1,13	3,63
351/51	Colon-Ca.	60	31,07	0,041	17,45	0,117	48,52	15	2,07	1,16	3,23
N.C./51	Colon-schleimh.	56	19,44	0,053	7,15	0,118	26,59	12	1,62	0,6	2,22

Zusammenfassung: Die Untersuchung von 8 Adenocarcinomen läßt im Vergleich zur entsprechenden normalen Schleimhaut erhebliche Unterschiede im Nucleinsäuregehalt erkennen. Pro Volumen liegen die DNS-Werte der Magen- und Darmcarcinome und eines Portiocarcinoms über den Volumenzahlen der normalen Schleimhaut. Alle Carcinome weisen einen stark erhöhten RNS-Gehalt pro Volumen auf. Diese Verhältnisse ändern sich auch nicht bei Umrechnung der Nucleinsäurewerte pro Zelle. Die Adenocarcinome des Magens und des Dickdarms haben einen statistisch gesichert höheren DNS-Gehalt pro Zelle als ihr Muttergewebe. Der DNS-Gehalt pro Zelle der Uteruscarcinome ist nur in 1 Fall statistisch einwandfrei erhöht (F. 261/51), in den beiden anderen Fällen liegen die Werte innerhalb des Zufallsbereichs. Alle untersuchten Adenocarcinome, außer dem Fall C. 395/51, zeigen statistisch gesichert höhere RNS-Werte pro Zelle als die normale Schleimhaut. Der Uterusschleimhautpolyp ist in seinem DNS- und RNS-Gehalt nicht von der Schleimhaut verschieden.

Der Unterschied zwischen normaler Schleimhaut und Adenocarcinomen ist vorwiegend im Ribonucleinsäuregehalt zu sehen; der DNS-Gehalt der Geschwulstzellen wurde niemals statistisch einwandfrei vermindert gefunden.

Ein Vergleich unserer Werte mit quantitativen Messungen anderer Untersucher zeigt eine gute Übereinstimmung. *Khowine* und *Grégoire* finden auf Grund chemischer Untersuchungen in Uterus-, Magen- und Rectumcarcinomen 3—4 mal mehr Ribonucleinsäure als im Muttergewebe. *Stowell* findet ein Verhältnis von DNS pro Volumen von Adenocarcinomen zur normalen Magenschleimhaut von 2,09 (im Falle C. 395/51, bei uns 1,98), pro Zelle einen Index von 1,82 (bei uns 1,76). In anderen von *Stowell* untersuchten Fällen von Rectum- und Colonicarcinomen besteht ebenfalls eine gute Übereinstimmung.

4. Primäre Leberecarcinome.

S. 681/51, 49 Jahre, männlich, gestorben am 1. März 1951, 7 Uhr, seziert 3 Std. nach dem Tode, fixiert 20 Std. in 96%igem Alkohol.

Makroskopische Diagnose: Laennecsche Lebercirrhose mit doppelfaustgroßem primärem Leberzellcarcinom, Lungenmetastasen.

Mikroskopischer Befund: Große Carcinomknoten entwickeln sich in den von breiten bindegewebigen Feldern eingerahmten Parenchymbezirken. Das Carcinom wächst in kleinen soliden Zellsträngen, teilweise werden leberzellbalkenähnliche Strukturen gebildet. Die Zellen sind etwa 12 μ groß mit chromatinreichen runden bis ovalen Kernen und deutlichen Nucleolen und einem mäßig basophilen Protoplasma. Stellenweise besteht eine starke Zell- und Kernpolymorphie (siehe Abb. 4).

S. 260/51, 67 Jahre, männlich, gestorben am 11. März 1951, 13,30 Uhr, sezirt 22 Std. nach dem Tode, fixiert 20 Std. in 96%igem Alkohol.

Makroskopische Diagnose: Kleinknotige Lebercirrhose mit mannsfaustgroßem primären Lebercarcinom. Einzelne kleine Lungenmetastasen.

Mikroskopischer Befund: Leber: In dem untersuchten Schnitt entwickeln sich zwischen einem zellarmen kollagenen Bindegewebe große Zellstränge eines Carcinoms mit zentralen

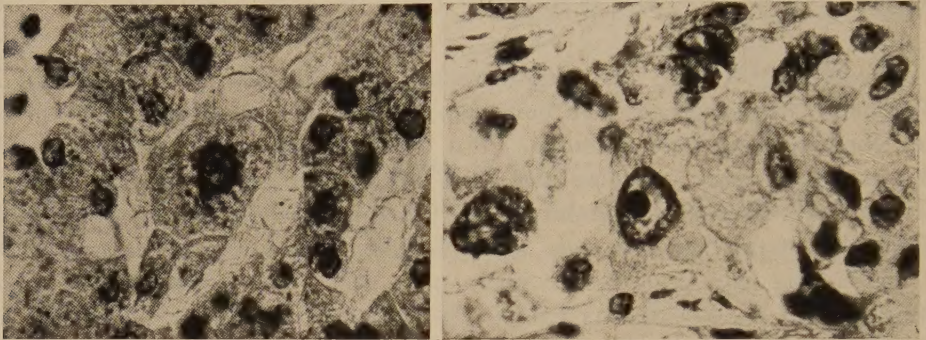


Abb. 4. S. 681/51. Vergrößerung 816fach. Gallocyaninchromalaunfärbung. Linkes Bild: Normales Lebergewebe. Die große Zelle in der Bildmitte zeigt zum Unterschied zur Carcinomzelle bei einem gut ausgeprägten Nucleolus eine starke grobkörnige Cytoplasmabasophilie, besonders perinucleär. Rechtes Bild: Leberzellcarcinom bei gleicher Vergrößerung. Große Carcinomzelle mit schwach basophilem körnigem Protoplasma, einer großen Vacuole und großem Kern mit stark gefärbtem Nucleolus. Die kleineren Zellen zeigen ebenfalls große gut darstellbare Nucleoli und schwach gefärbtes Protoplasma.

Nekrosen. Das Carcinom bildet große solide teilweise adenoide Zellzapfen. Die Zellen zeigen eine ziemlich starke Polymorphie. Durchschnittliche Größe 16 μ . Das Protoplasma ist mäßig basophil, die Kerne sind wechselnd chromatinreich, einzelne mit deutlichen Nucleolen und deutlicher Kernmembran, andere mit sehr dichtem Chromatin. Zahlreiche Mitosen.

Zum Vergleich wurde normales Lebergewebe untersucht.

Bemerkung: Wie aus den Untersuchungen von Lagerstedt, Berg u. a. hervorgeht, ist der Ribonucleinsäuregehalt der Leberzellen einem von der Ernährung abhängigen Wechsel unterworfen. Tiere, die bei proteinreicher Kost gehalten wurden, zeigten hohe RNS-Werte, aber schon einige Tage Hunger lassen beinahe sämtliches basophiles Material aus den Zellen verschwinden. Die Leichenleber muß wohl im allgemeinen, wenn der Tod nicht plötzlich aus voller Gesundheit erfolgte, als eine „Hungerleber“ angesehen werden.

Untersuchte Normalfälle:

S. 284/51. 19 Std. nach dem Tode für 20 Std. in 96%igem Alkohol fixiert.

S. 681/51. 3 Std. nach dem Tode für 20 Std. in 96%igem Alkohol fixiert.

Lebercarcinome.

Nr.	Zahl d. Mess.	DNS Vol.	V	RNS Vol.	V	GNS Vol.	Zellzahl	DNSZ	RNSZ	GNSZ
681/51	50	34,8	0,082	18,46	0,17	53,26	14	2,48	1,31	3,79
260/51	70	31,67	0,033	15,74	0,072	47,41	10	3,17	1,57	4,74

Normales Lebergewebe.

Nr.	Zahl d. Mess.	DNS Vol.	V	RNS Vol.	V	GNS Vol.	Zellzahl	DNSZ	RNSZ	GNSZ
681/51	50	10,2	0,043	18,71	0,095	28,91	5	2,04	3,74	5,78
284/51	50	9,47	0,025	23,18	0,061	32,65	5	1,89	4,64	6,53

Zusammenfassung. Beide Leberzellcarcinome zeigen pro Volumen gegenüber dem Normalgewebe stark erhöhte DNS-Werte, die auf die größere Zellzahl in dem Carcinom zurückzuführen sind. Pro Zelle sind aber die DNS-Werte auch statistisch einwandfrei erhöht. Der RNS-Gehalt pro Volumen ist in den Carcinomfällen und im Normalgewebe fast gleich. Pro Zelle finden wir aber in den Carcinomen erheblich niedrigere RNS-Werte als im Normalgewebe (statistisch gesichert).

Quantitative Untersuchungen an menschlichen Lebern und Lebercarcinomen sind in der Literatur nur vereinzelt zu finden. *Warter, Mandel, Métais* und *Touillier* finden auf Grund chemischer Bestimmungen in der normalen Leber ein Verhältnis von RNS zu DNS von 5,15, bei uns im Falle 284/51 2,44. Diese Diskrepanz kann von dem starken Wechsel des RNS-Gehaltes herrühren (s. o.). Für Cirrhosefälle berichten diese Autoren über eine starke Abnahme des RNS-DNS-Verhältnisses (Index 2—3). Im Falle 681/51 zeigt das Lebergewebe bei Cirrhose einen etwa übereinstimmenden Index von 1,83. *Stowell* findet ein Volumenverhältnis DNS von Lebercarcinom zu Normalgewebe von 1,98, bei uns 3,4, pro Zelle von 1,68, bei uns 1,2. *Stowell* berichtet ebenfalls über einen geringen RNS-Gehalt in einem Fall von Leberzellcarcinom.

5. Nierencarcinom.

S. 243/51, 66 Jahre, weiblich, gestorben am 8. März 1951, 23.45 Uhr, seziert 32 Std. nach dem Tode, fixiert 20 Std. in 96%igem Alkohol.

Makroskopische Diagnose: Generalisierte Metastasenbildung nach altem operativ entfernten Hypernephrom. Metastasen in den paraaortalen, paratrachealen, cervicalen und Bifurkationslymphknoten. Bis pflaumengroße Lungenmetastasen, Metastasen in der Wirbelsäule und im Femur.

Mikroskopischer Befund: Lungenmetastasen: Es handelt sich um ein in soliden Strängen wachsendes Carcinom. Zwischen den kleinen Zellverbänden findet man schmale gefäßführende bindegewebige Septen. Die Zellen sind 14 μ groß, polygonal gestaltet mit mäßig deutlicher Basophilie des Cytoplasmas. Die Kerne sind rund mit deutlicher Kernmembran, netzförmigem Chromatin und großen gut gefärbten Nucleolen (siehe Abb. 5).

Diagnose: Hypernephroides Nierencarcinom.

Nr.	Zahl d. Mess.	DNS Vol.	V	RNS Vol.	V	GNS Vol.	Zellzahl	DNSZ	RNSZ	GNSZ
243/51	50	20,03	0,028	14,1	0,070	34,13	8	2,5	1,76	4,26

Normales Nierengewebe zum Vergleich. S. 681/51.

Gemessene Stelle	Zahl d. Mess.	DNS Vol.	V	RNS Vol.	V	GNS Vol.	Zellzahl	DNSZ	RNSZ	GNSZ
Nierenrinde . . .	50	13,5	0,019	1,27	0,039	14,77	7	1,93	0,18	2,11
Nierenrinde . . .	50	14,3	0,018	1,27	0,036	15,57	8	1,79	0,16	1,95

Normales Nierengewebe wurde zum Vergleich untersucht.

S. 681/51, fixiert 20 Std. in 96%igem Alkohol. 3 Std. post mortem entnommen.

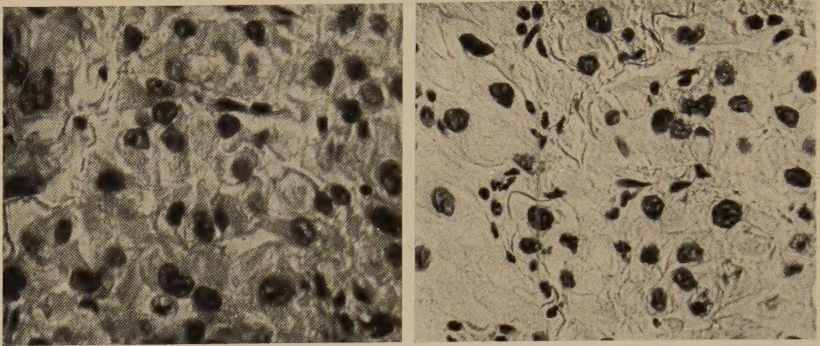


Abb. 5. S. 243/51. Gallocyaninchromalaunfärbung. Vergrößerung 475fach. Rechtes Bild nach Ribonucleasebehandlung. — *Hypernephroides Nierencarcinom*. Polygonale Zellen, gut gefärbtes Plasma, runde Kerne mit deutlicher Kernmembran und großen gut gefärbten Nucleolen.

Beurteilung: Im Gegensatz zum normalen Nierengewebe sind die Volumen DNS-Werte des Carcinoms gering erhöht, besonders auffallend ist aber die über 10fache Vermehrung der RNS-

Volumenmenge im Carcinom. Sowohl im Volumen wie pro Zelle statistisch einwandfrei. Der DNS-Gehalt pro Zelle ist im Carcinom ebenfalls statistisch gesichert erhöht. *Stowell* findet einen DNS-Index pro Volumen von Nierencarcinom zum Normalgewebe von 1,16. Bei uns 1,48. Pro Zelle beträgt der Index bei *Stowell* 1,10, bei uns 1,29.

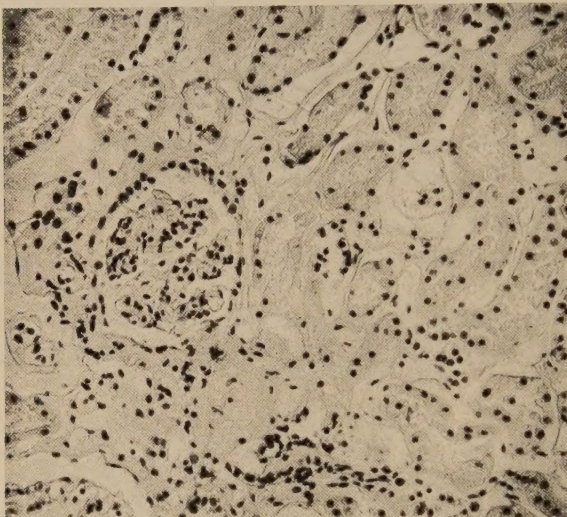


Abb. 6. S. 681/51. Gallocyaninchromalaunfärbung. Vergrößerung 140fach. — *Normales Nierengewebe*. Schwache Cytoplasmabasophilie, gut gefärbte Kerne ohne deutliche Nucleolen.

6. Schilddrüsenearcinome.

S. 390/51, 17 Jahre, weiblich, gestorben am 12. April 1951, 0,40 Uhr, sezirt 32 Std. nach dem Tode, fixiert 20 Std. in 96%igem Alkohol.

Makroskopische Diagnose: Primäres Carcinom des rechten Schilddrüsenlappens mit Einwachsen in den Oesophagus. Metastasen in den regionären Lymphknoten, bis haselnußgroße Lebermetastasen.

Mikroskopischer Befund: Primärtumor und Lebermetastasen:

Es handelt sich um ein in kleinen soliden Zellsträngen wachsendes und teilweise adenoide Strukturen bildendes Carcinom. Die Zellen sind im Mittel 12–14 μ groß mit deutlich basophilem Protoplasma und mäßig polymorphen Kernen. Diese zeigen eine netzförmige Chromatinstruktur, eine deutliche Kernmembran und einen oder mehrere kleine Nucleolen.

S. 203/51, 62 Jahre, weiblich, gestorben am 26. Februar 1951, sezirt 24 Std. nach dem Tode, fixiert 20 Std. in 96%igem Alkohol.

Makroskopische Diagnose: Walnußgroßes Carcinom des linken Schilddrüsenlappens. Multiple Carcinometastasen in beiden Lungen, Metastasen in der Muskulatur des linken Herzventrikels, im Pankreaskopf, in der Leber, in den Nieren, Nebennieren und im Gehirn.

Mikroskopischer Befund: Primärtumor und Lunge: Es handelt sich um ein papilläres Carcinom. Feinen bindegewebigen Septen sitzen große epitheliale Zellen oft in mehrreihiger Lage auf. Die Zellen zeigen eine erhebliche Polymorphie, oft beobachtet man Riesenzellen. Das Protoplasma ist deutlich basophil, die Kerne sind mäßig chromatinreich mit einem netzförmigen Chromatin, nur vereinzelt deutliche Nucleolen. Im Durchschnitt sind die Zellen 16–18 μ groß.

S. 596/51, 80 Jahre, weiblich, gestorben am 13. Juni 1951, sezirt 24 Std. nach dem Tode, fixiert 20 Std. in 96%igem Alkohol.

Makroskopische Diagnose: 6 cm im Durchmesser großer Carcinomknoten im rechten Schilddrüsenseitenlappen und mehrere bis 2 cm große Sarkomknoten in beiden Schilddrüsenseitenlappen mit diffuser Infiltration des paratrachealen Bindegewebes.

Mikroskopischer Befund: In dem untersuchten Schnitt sind beide Tumorteile zu erkennen, die an einigen Stellen aneinander grenzen. Große Teile werden von einer regelmäßig gebauten epithelialen Geschwulst eingenommen, die aus adenoiden Zellsträngen zylindrischer Zellen von 18 μ Größe besteht mit einem schwach basophilen und bei H.-E.-Färbung hell eosingefärbten feingekörnten Protoplasma und runden bis spindeligen Zellkernen, die meistens basal liegen. Die Kerne sind sehr chromatinreich ohne erkennbare Nucleolen, manchmal kann man eine netzförmige Kernstruktur erkennen. (Siehe Abb. 7.)

Der zweite Tumor im untersuchten Schnitt besteht aus spindeligen Zellen mit deutlichen kollagenen Fasern. Die Kerne sind chromatinreich spindelig bis oval. Perinucleär findet man deutlich basophile Substanzen besonders in solchen Gebieten, in denen größere Zellkerne mit deutlichen Nucleolen eng beieinander liegen und nur wenige Fasern vorhanden sind. Dagegen fehlt in anderen faserreichen Gebieten die Basophilie fast vollständig. (Siehe Abb. 8.)

Diagnose: Wuchernde Struma Langhans und Sarkom der Schilddrüse.

Normales Schilddrüsenengewebe wurde zum Vergleich untersucht.

Bemerkung: Es konnten nur solche Stellen zur Messung ausgewählt werden, in denen ein mehrschichtiges Epithel vorlag.

S. 681/51. Normales Schilddrüsenepithel, fixiert 20 Std. in 96%igem Alkohol.

Fall Nr.	Art des Gewebes	Zahl d. Mess.	DNS Vol.	V	RNS Vol.	V	GNS Vol.	Zellzahl	DNSZ	RNSZ	GNSZ
390/51	Schilddrüsen-Ca.	74	27,27	0,030	18,6	0,072	45,87	11	2,51	1,69	4,2
203/51	Schilddrüsen-Ca.	50	21,33	0,037	19,72	0,086	41,05	8	2,67	2,46	5,13
596/51	Wuchernde Struma Langhans	50	28,3	0,034	4,72	0,068	33,02	10	2,83	0,47	3,30
681/51	Normales Schilddr.-Epithel	50	19,36	0,033	1,87	0,063	21,23	12	1,61	0,15	1,75

Beurteilung: Die Schilddrüseneschwülste zeigen gegenüber dem normalen Epithel gering erhöhte DNS-Werte pro Volumen. Der DNS-Gehalt pro Zelle ist im Carcinom statistisch einwandfrei höher als im normalen Epithel. Die RNS-Werte pro Volumen und pro Zelle sind in den beiden Carcinomfällen S. 390/51 und S. 203/51 bis über 10fach erhöht (statistisch gesichert). Die wuchernde Struma Langhans zeigt nur 3mal so viel RNS pro Zelle wie das Normalepithel. Die Differenz liegt innerhalb der statistischen Schwankungsbreite.

Spindelzellsarkom der Schilddrüse (siehe S. 596/51).

Normales Bindegewebe wurde zum Vergleich in 6 Fällen untersucht.

Spindelzellsarkom.

Nr.	Zahl d. Mess.	DNS Vol.	V	RNS Vol.	V	GNS Vol.	Zellzahl	DNSZ	RNSZ	GNSZ
596/51	50	27,3	0,025	18,73	0,074	46,03	9	3,03	2,08	5,11

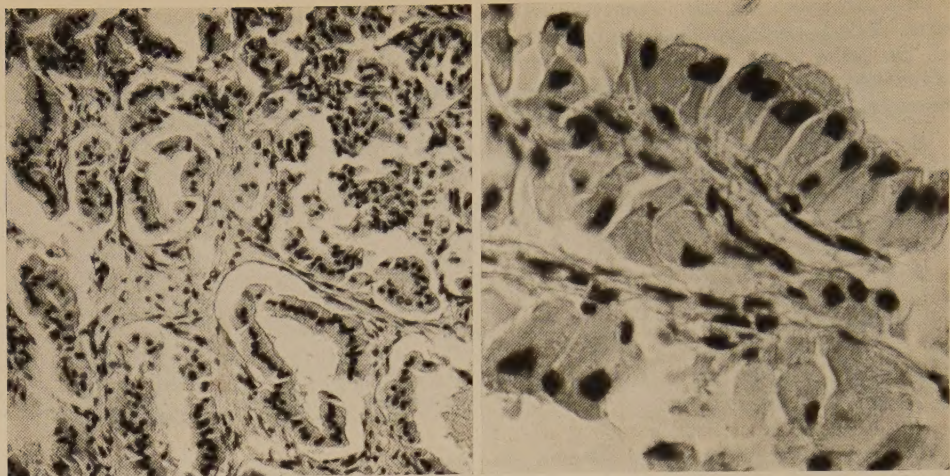


Abb. 7. Fall S. 596/51. Gallocyaninchromalaunfärbung. Vergrößerung linkes Bild 140fach, rechtes Bild 475fach. Wuchernde Struma Langhans. Adenoide und solide Zellstränge. Zylindrische Zellen, feinkörniges schwach basophiles Plasma und runde bis ovale stark gefärbte Kerne ohne sichtbare Nucleolen.

Normales Bindegewebe.

Nr.	Zahl d. Mess.	DNS Vol.	V	RNS Vol.	V	GNS Vol.	Zellzahl	DNSZ	RNSZ	GNSZ
597/51	50	12,80	0,047	1,05	0,102	13,85	6	2,13	0,17	2,3
261/51	51	9,30	0,04	0,24	0,091	9,54	5	1,86	0,04	1,9
253/51	50	6,74	0,028	0,28	0,067	7,02	4	1,68	0,07	1,75
287/51	50	11,36	0,076	0,30	0,131	11,66	6	1,89	0,05	1,94
359/51	50	10,08	0,004	0,10	0,06	10,18	6,5	1,55	0,01	1,56
454/51	60	9,80	0,036	0,20	0,085	10,0	5,2	1,88	0,04	1,92
Gesamt	311	10,01		0,36		10,37		1,83	0,06	1,89

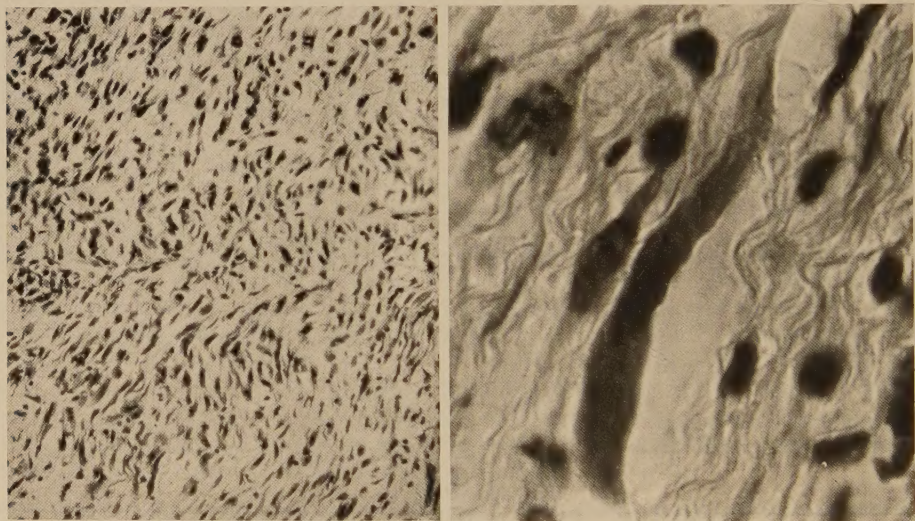


Abb. 8. S. 596/51. Gallocyaninchromalaunfärbung. Linkes Bild Vergrößerung 140fach, rechtes Bild 1136fach (Öl-immersion). Spindelzellsarkom der Schilddrüse. Die linke Abb. zeigt die spindelförmigen Zellen mit deutlicher Plasmabasophilie. Zwischen den Zellen ungefärbte kollagene Fasern. Das rechte Bild zeigt bei starker Vergrößerung eine große spindelförmige Zelle mit deutlich gefärbtem Plasma und hyperchromatischem Kern. Die Zellen links oben zeigen deutliche Nucleolen. Die kollagenen Fasern erscheinen in der Photographie dunkler als bei mikroskopischer Betrachtung.

Beurteilung: Das Sarkom zeigt etwa doppelt so hohe DNS-Werte pro Volumen und pro Zelle wie das normale Bindegewebe (statistisch gesichert). Die RNS-Werte pro Zelle sind im Sarkom etwa 40mal höher als im normalen Bindegewebe, das praktisch keine RNS enthält (statistisch einwandfrei).

7. Tiertumoren.

Walkercarcinosarkom Nr. 252. 10 min nach dem Abtöten für 20 Std. in 96%igem Alkohol fixiert.

Mikroskopischer Befund: Es handelt sich um einen in großen soliden Strängen wachsenden Tumor mit schmalen gefäßführenden Septen. Die Zellen sind im Durchschnitt $16\ \mu$ groß mit schmalem aber deutlich gefärbtem Plasmaleib. Die Kerne sind rund bis oval und haben eine deutliche Kernmembran. Das Chromatin ist feinkörnig verteilt, der Nucleolus ist groß und stark gefärbt.

Ein Vergleich mit den Untersuchungen von *W. C. Schneider* in einem Fall von Walkercarcinosarkom Nr. 252 zeigte eine sehr gute Übereinstimmung mit unseren Werten. Pro 100 mg. Frischgewicht findet *Schneider* 59,5 RNS-Phosphor und 66,3 DNS-Phosphor. Das Verhältnis lautet: RNS:DNS 52,82:47,18, bei uns 50,53:49,47.

Hamstertumor (Benzpyrensarkom). Fixiert 20 Std. in 96%igem Alkohol sofort nach dem Abtöten.

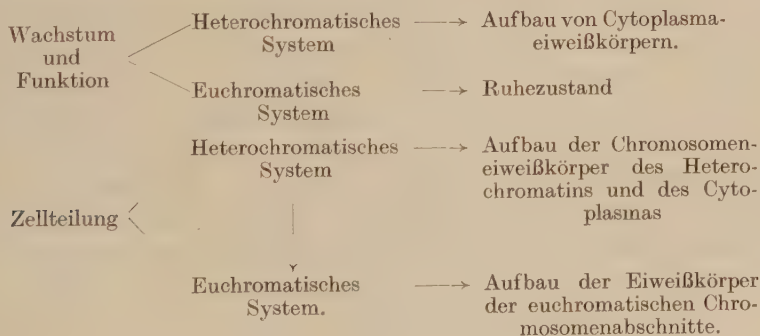
Mikroskopischer Befund: Es handelt sich um einen soliden Tumor mit ausgedehnten Nekrosen von sarkomähnlichem Aufbau. Die Zellen sind spindelig mit mäßiger Basophilie des Protoplasmas, die Kerne oval mit abgestumpften Polen. Die Kernmembran ist deutlich. Das Chromatin ist fein verteilt, der Nucleolus ist klein, öfters sieht man mehrere Nucleolen. Der Zelleib läßt sich nicht scharf abgrenzen, die Kerne sind im Mittel $14:6\ \mu$ groß.

Fall Nr.	Zahl d. Mess.	DNS Vol.	V	RNS Vol.	V	GNS Vol.	Zellzahl	DNSZ	RNSZ	GNSZ
Walker-Ca.	60	25,1	0,018	25,63	0,073	50,73	14,1	1,78	1,82	3,6
Hamstertumor . . .	56	18,53	0,047	12,62	0,099	31,15	15	1,24	0,80	2,04

Besprechung der Befunde.

In den vorliegenden Untersuchungen haben wir den DNS- und RNS-Gehalt verschiedener Normalorgane und Tumoren bestimmt. Den Ausgangspunkt unserer Betrachtungen bildete die Frage eines Zusammenhanges zwischen dem Nucleinsäuregehalt und dem Wachstum und der Entstehung von Geschwulstzellen unter besonderer Berücksichtigung der Funktion der proteinbildenden Systeme nach *Caspersson*.

Nach der *Casperssonschen* Theorie kann die von den beiden proteinbildenden Systemen beeinflusste Zellteilung und das Wachstum sowie die Funktion in folgendem Schema dargestellt werden:



Während des Wachstums und der Funktion der Zelle ist allein das heterochromatische System tätig. Bei der Zellteilung sind beide Systeme beteiligt, das heterochromatische System soll das euchromatische beeinflussen.

Welche Kriterien stehen dem Morphologen zur Beurteilung des Funktionszustandes der beiden Systeme zur Verfügung? Im wesentlichen wird man den Zustand des heterochromatischen Systems an der Größe und Anfärbbarkeit des Nucleolus in Verbindung mit der Stärke der Cytoplasmabasophilie erkennen können. Die Größe des Kernkörperchens allein gibt noch kein sicheres Bild, da große Nucleolen auch durch sekundäre degenerative Veränderungen hervorgerufen sein können.

Die besondere Rolle des Nucleolus im funktionellen Geschehen der Zelle ist lange bekannt. Schon *Heidenhain* und *Heiberg* erkannten im Kernkörperchen ein Stoffwechselprodukt des Kerns. *Hertwig* findet eine Zunahme der Nucleolarsubstanz in allen Zellen, die stark wuchern und sich in lebhaftem Stoffumsatz befinden. In jüngster Zeit haben zahlreiche Autoren, angeregt durch die *Casperssonschen* Untersuchungen, erneut auf die Beziehungen zwischen Nucleolus und Zellstoffwechsel hingewiesen, und die *Casperssonsche* Anschauung bestätigt (*Andreassi*, *Rumanjetzew*, *C. und O. Vogt*, *Pollister* und *Leuchtenberger*, *Hydén*, *Lagerstedt* u. a.).

Es darf aber nicht unerwähnt bleiben, daß man bei gewöhnlichen Färbungen über die Größe des Nucleolus getäuscht wird. Oft ist das Chromatin so dicht, daß es das Kernkörperchen verdeckt (*Butterfield*, *Haenel*). *Haenel* konnte mit Methylenblaufärbung bei p_H 4,9 in Knochenmarkszellen durch alleinige Darstellung der Ribonucleinsäure Nucleolen beobachten, die bei anderen Färbungen nicht sichtbar waren.

Die Funktion des euchromatischen Systems ist nach *Caspersson* von dem Aktivitätszustand des heterochromatischen Systems abhängig. Inwieweit diese Anschauungen für die Tumorzelle zutreffen, soll später diskutiert werden.

Über die Funktion des heterochromatischen cytoplasmaweißkörperaufbauenden Systems, bzw. den Ribonucleinsäuregehalt in normalen tierischen und menschlichen Zellen liegen bisher zahlreiche Beobachtungen vor. *Brachet* und *Caspersson* und Mitarbeiter haben in umfangreichen Untersuchungen besonders auf den Ribonucleinsäuregehalt geachtet und große Unterschiede in verschiedenen Organen feststellen können. In Drüsenzellen wurde die funktionelle Beziehung zwischen dem RNS-Gehalt des Cytoplasmas und der Bildung von Proteinen beobachtet (*Caspersson*, *Landström*, *Hydén* und *Aquilonius*). *Brachet*, *Noback* und *Montagna*, *Lagerstedt* u. a. haben diese Befunde am Pankreas, der Glandula parotis und den Hauptzellen des Magens, *Dempsey*, *Bunting* und *Wislocki* an Mammarydrüsen während der Lactation bestätigt. In gleicher Weise wurden hohe Ribonucleinsäurekonzentrationen in anderen eiweißproduzierenden Zellen gefunden, z. B. in den Nisslschollen der Nervenzellen, den Purkinjezellen des Kleinhirns (*Hydén* u. a.), in der Leber (*Lagerstedt*), in den Trophoblastzellen der Placenta (*Ortmann*, *Singer*), in der Hypo-

physe während der Schwangerschaft (*Decline*), dem Stratum granulosum der Haut (*Nolte*), in Plasmazellen (*Gössner, Harris, Olhagen, Thorell* und *Wising*).

Alle embryonalen und jugendlichen Zellen wurden von *Caspersson* und *Thorell* reich an Ribonucleinsäure gefunden, ebenso wie alle wachsenden Gewebe, deren Zellen sich in rascher Teilung befinden. *Brachet* fand junge Amphibieneier, Seeigel- und Fischeier, die Keimscheiben der Teleostier, Hühner- und Pflanzenembryonen (Getreidekeimlinge), Wachstumszonen in Pflanzen (Wurzelspitzen der Zwiebeln) die Haarfollikel, die Zona glomerulosa der Nebennieren und den Grund der *Lieberkühnschen* Krypten reich an Ribonucleinsäure.

In Blut- und Knochenmarkszellen wurde von zahlreichen Untersuchern ein hoher RNS-Gehalt entsprechend zum Wachstum und der Funktion gefunden (*Van den Bergh* und *Hoffmann*, *Thoma*, *Voegtlin*, *Métais* und *Conrad*, *Davidson*, *Leslie* und *White*, *Métais* und *Mandel* u. a.).

Das Auftreten der Ribonucleinsäure im Cytoplasma unterliegt einem starken Wechsel je nach dem Funktionsstadium der entsprechenden Zelle. *Lagerstedt* und *Hydén* konnten die Beziehungen zwischen der Nucleolargröße und dem Grad des Aufbaues der Cytoplasmaweißkörper in Leber- und Nervenzellen nachweisen. In einem besonders eindrucksvollen Beispiel hat *Hydén* gezeigt, daß während der Embryonalentwicklung von Nervenzellen die Menge der Cytoplasmaweißkörper der Zelle sich um mehr als 2000mal vermehrt bei hohen Ribonucleinsäurewerten im Cytoplasma.

Es dürfen hier aber nicht die Untersuchungen früherer Autoren vergessen werden, die schon den Wechsel der Basophilie der Zellen in Abhängigkeit von der Funktion feststellten. Zum Beispiel *Heidenhain*, *Unna* und *Wissig* an den „Labdrüsen“ des Magens, *Ries* am Pankreas physiologischerweise und nach Pilocarpininjektion, *Hirsch* nach Röntgenbestrahlung.

In Übereinstimmung mit der *Casperssonschen* Lehre von der Funktion des heterochromatischen proteinbildenden Systems haben wir in unseren Beobachtungen in Organen mit niedrigem Ribonucleinsäuregehalt pro Volumen und pro Zelle (Niere, Schilddrüse, Bindegewebe, Dickdarm- und Uterusschleimhaut) einen sehr kleinen Nucleolus gefunden. Dagegen konnten wir in der Leber bei einem deutlich sichtbaren und gut gefärbten Nucleolus hohe RNS-Werte im Cytoplasma beobachten. Wie wir schon oben betonten, kann der RNS-Gehalt je nach dem Funktionszustand oder den Ernährungsverhältnissen stark wechseln. In noch unveröffentlichten Untersuchungen stellten wir fest, daß das Pankreas nach Pilocarpininjektion, Röntgen- und Ultraschallbestrahlung fast sein gesamtes basophiles Material verliert, und es erst nach einigen Stunden wieder aufbaut.

In welcher Weise ist nun die *Funktion des heterochromatischen Systems* in den hier zur Rede stehenden Geschwulstzellen verändert? Nach den oben angegebenen morphologischen Kriterien und der Lage der Zellen haben wir im 1. Teil der Untersuchungen den Funktionszustand dieses Systems in Plattenepithel- und Bronchialcarinomen dargestellt.

Will man dieses Schema, das zunächst nur für Plattenepithelcarcinome aufgestellt wurde, auf die Zellen anderer Geschwülste übertragen, so wird man sich bei einem Vergleich mit der entsprechenden normalen Zelle allein auf die Beurteilung der Ausbildung des proteinbildenden Systems beschränken müssen, da die Vielfalt der Zellmorphologie eine Einteilung nach Größe und Lage der Zellen nicht mehr zuläßt.

In dieser Weise betrachtet, müssen die Zellen der *drüsenbildenden Carcinome* nach den bis zu 6mal höheren RNS-Werten gegenüber der normalen Schleimhaut zu den A-Zellen gerechnet werden. Der Nucleolus dieser Zellen ist gut gefärbt und klein, der hohe RNS-Gehalt im Cytoplasma weist auf ein gut funktionierendes heterochromatisches proteinbildendes System hin. Unsere Ergebnisse stimmen mit denen anderer Untersucher überein. *Cornil* und *Stahl* und *Khouvine* und *Grégoire* finden ebenfalls in Adenocarcinomen einen großen basophilen Nucleolus und reichlich RNS im Cytoplasma.

Ein gleiches Bild ergibt sich bei der *Betrachtung der Schilddrüsen Carcinome* gegenüber dem normalen Schilddrüsenepithel. Die Carcinome und die wuchernde Struma Langhans zeigen erhöhte Cytoplasmannucleinsäurewerte bei einem gut ausgeprägten Nucleolus. Diese Zellen sind zu den A-Zellen zu rechnen, wobei man sich aber bewußt bleiben muß, daß die Unterschiede in der Funktion des eiweißbildenden Systems zwischen Tumorgewebe und Muttergewebe, hier wie auch in anderen Fällen, wesentlich von der Tätigkeit dieses Systems in der Zelle des normalen Gewebes abhängt. Wir möchten annehmen, daß z. B. eine Basedow Struma oder eine Schilddrüse unter Methylthiouracilbehandlung mit proliferierendem Epithel hohe RNS-Mengen aufweist, die vielleicht die RNS-Werte der wuchernden Struma Langhans übertreffen. Der Vergleich ist also nur zulässig in Beziehung zu den Zellen des Normalorgans im Ruhestadium. Es wird damit auch die Problematik deutlich, die sich hinsichtlich einwandfreier Kriterien der Unterschiede zwischen Normal- und Tumorzellen ergeben.

Die niedrigen RNS-Werte der Zellen der wuchernden Struma im Gegensatz zu den Schilddrüsen Carcinomen sind insofern von Interesse, als die relativ geringe Malignität dieser papillären Wucherung bekannt ist.

Die Zellen des *hypernephroiden Nierencarcinoms* lassen sich im Vergleich zu dem normalen Nierengewebe zu den A-Zellen rechnen. Es finden sich hohe Cytoplasmannucleinsäurewerte bei deutlichem Nucleolus. Ohne Zweifel sind diese Zellen die aktiv wuchernden. Leider hatten wir keine Gelegenheit, ein Nierencarcinom mit den pflanzenzellartigen glykogenhaltigen Zellen zu untersuchen, deren Zellen sicher keine RNS enthalten. Wir können uns hier auf die Untersuchungen von *Apitz* beziehen, der nachweisen konnte, daß nur die Zellen, die ein stark gefärbtes Plasma aufweisen (intermediäre Zellen nach *Apitz*), also RNS-reich sind, die aktiv wuchernden sind, während die glykogenhaltigen ein Ruhestadium darstellen.

Die Untersuchungen der beiden Fälle primärer *Leberzellcarcinome* haben zu dem überraschenden Ergebnis geführt, daß die Geschwulstzellen kaum die

Hälfte der RNS im Cytoplasma aufweisen wie die normale Leberzelle. Die Nucleolen der Carcinomzellen waren meistens gut ausgebildet und gefärbt und größer als in der Normalzelle, das proteinbildende System also in einem „gereizten“ Zustand, die zu erwartenden Cytoplasmanucleinsäurewerte fehlten aber. Die Deutung dieses Befundes ist schwierig. Eine Hemmung der Proteinsynthese an der Kernmembran (siehe B-Zellen) ist zwar möglich und in Erwägung zu ziehen, wir möchten aber eher annehmen, daß hier eine unterwertige Eiweißbildung (quantitativ und qualitativ) der Lebercarcinomzelle vorhanden ist. Es ist bekannt, daß die Geschwulstzellen auf Grund ihrer mangelhaften Differenzierung die organspezifischen Leistungen nicht mehr ausführen können. Diese sind in der Leberzelle zum großen Teil an die RNS und den Fermentgehalt gebunden. Der geringe Gehalt an RNS in den Lebertumorzellen läßt unseres Erachtens auf eine Fehlleistung und Unterfunktion schließen. Das proteinbildende System ist zwar „gereizt“ (großer Nucleolus), es werden aber nur geringe Mengen minderwertiger oder abartiger Eiweißkörper gebildet. Wir möchten diese Zellen auf Grund dieses Befundes zu den intermediären Zellen rechnen (siehe intermediäre Zellen, 1. Teil).

In der Literatur haben wir keine Untersuchungen über den RNS-Gehalt menschlicher Lebertumoren finden können. In Tiertumoren wird von *W. C. Schneider* eine Abnahme des RNS-Phosphorgehaltes in Rattenlebertumoren gegenüber dem Normalorgan berichtet. *Dounce* findet ebenfalls eine Abnahme in Hepatomen, während *Price* und *Laid*, *Price*, *Miller*, *Miller* und *Weber* über eine RNS-Zunahme berichten. *Schneider* und *Hogeboom* wie *Price* und Mitarbeiter finden bei näherer Differenzierung der einzelnen Cytoplasmafractionen weniger Mitochondrien in der Tumorzelle als in der Normalzelle mit einem höheren RNS-Gehalt, die RNS-Menge in den Mikrosomen und der löslichen Fraktion (Teilkörper die kleiner, als $50\text{ m}\mu$ sind) ist aber sehr viel größer als in den Mitochondrien. Diese Untersuchungen geben einen tieferen Einblick in die gestörte Synthese der Cytoplasmaweißkörper, wie wir sie beim primären Lebertumor auf Grund der RNS-Mengenbestimmung annehmen können.

In dem einzigen von uns untersuchten *mesenchymalen Tumor (Spindelzellensarkom)* können wir auf Grund des Nucleinsäuregehaltes 2 Zellformen unterscheiden. Einmal finden wir Zellen mit einem deutlichen Nucleolus und gut abgrenzbarem stark basophilem Zelleib, zum andern solche Zellen, die als nacktkernige Elemente ohne sichtbare Nucleolen von den ungefärbten Fasern umgeben sind. Letztere stellen wahrscheinlich ruhende Zellen dar, während die ersteren im Wachstum (Teilung?) begriffen sind. Im Gegensatz zum normalen Bindegewebe enthalten die wuchernden Sarkomzellen erheblich mehr Ribonucleinsäure. Die nucleinsäurereichen Zellen können auf Grund der Funktion ihres proteinbildenden Systems zu den A-Zellen gerechnet werden. Unsere Befunde stehen in Übereinstimmung zu den Beobachtungen von *Brachet* u. a., die jugendliche Bindegewebszellen reich an RNS fanden.

Unsere Ergebnisse über den Nucleinsäuregehalt in den Zellen verschiedener Normalorgane und Tumoren, deren Klassifizierung nach der Funktion des heterochromatischen Systems getroffen wurde, können wir in der folgenden graphischen Darstellung zusammenfassen.

Die *exzessiven A-Zellen* der kleinzelligen Bronchialcarcinome zeigen niedrigere RNS- und DNS-Werte als die Basalzellen eines normalen Epithels. Ihr heterochromatisches proteinbildendes System ist wenig stark ausgeprägt.

Die *A-Zellen* von Plattenepithelcarcinomen, Adenocarcinomen, Nieren-

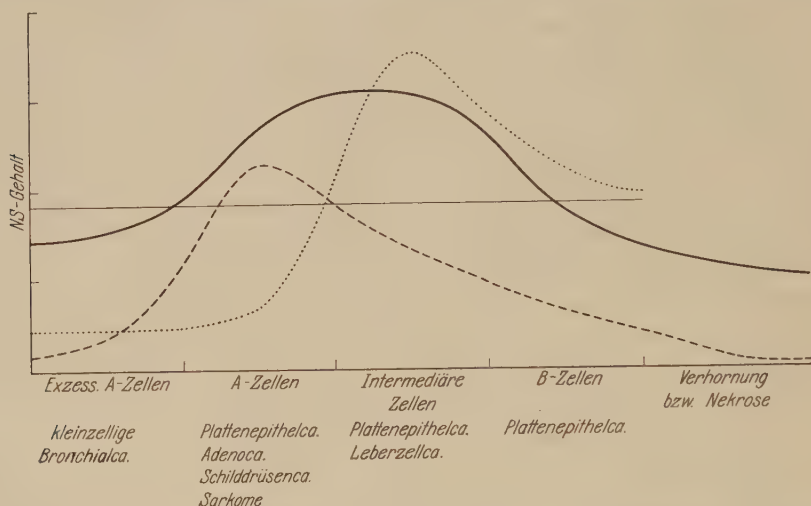


Abb. 9 siehe Text. ——— DNS-Gehalt der normalen Zelle, RNS-Gehalt der normalen Zelle; ——— DNS-Gehalt der Tumorzelle, — — — RNS-Gehalt der Tumorzelle.

carcinomen, Schilddrüsenkarzinomen und Sarkomen zeigen übereinstimmend einen höheren RNS- und DNS-Gehalt als das entsprechende Normalorgan, das proteinbildende System kann als gut funktionierend angesehen werden.

Intermediäre Tumorzellen (Plattenepithelcarcinome und Leberzellcarcinome) zeichnen sich durch einen stark erniedrigten RNS-Gehalt aus, ihr eiweißbildendes System funktioniert quantitativ unterwertig, im Falle der Leberzellcarcinome sicher auch qualitativ im Vergleich zum entsprechenden Muttergewebe. A- und intermediäre Zellen weisen einen höheren DNS-Gehalt auf als das Normalgewebe.

Die *B-Zellen* der Plattenepithelcarcinome zeigen niedrigere RNS-Werte als die oberen Zellschichten eines normalen Epithels.

Mit diesen Ergebnissen unserer Untersuchungen stehen wir im Gegensatz zu den *Casperssonschen* Befunden. *Caspersson* schreibt 1941: „Es ist bezeichnend, daß die Menge (RNS. Ref.) in denjenigen Zellen, welche erfahrungsgemäß dem histologischen Bild nach zu urteilen am stärksten proliferieren, am größten ist“. Folgt man diesem Schluß, so wäre nach morphologischen Gesichtspunkten die Stärke der Cytoplasmabasophilie ein Kennzeichen für den Wachstums-

grad einer Geschwulst (siehe auch *Lipschütz, Hirschfeld* und *Klee-Rawidowicz*). Diese Beziehungen sind aber nach unseren Befunden nicht konstant. Die Wachstumstendenz einer Geschwulst korrespondiert nicht in allen Fällen mit dem RNS-Gehalt. Im Gegenteil sind es gerade die malignesten Geschwülste, die den geringsten RNS-Gehalt aufweisen.

Unsere Befunde lassen eindeutige Schlüsse über die Funktion des heterochromatischen proteinbildenden Systems zu. Eine Überfunktion, wie *Caspersson* annimmt, ist für die exzessiven A-Zellen und intermediären Zellen auf Grund des geringen RNS-Gehaltes wenig wahrscheinlich. Darüber hinaus sprechen folgende Überlegungen für eine mangelhafte Funktion dieses Systems in der intermediären Geschwulstzelle. Die spezifische Leistung einer Zelle, z. B. in der Leberzelle, ist eng verknüpft mit der Funktion des cytoplasmaweißkörperbildenden Systems. Das Fehlen der spezifischen Leistung ist aber in vielen Fällen ein besonderes Kennzeichen der Geschwulstzelle. Nimmt man darüber hinaus das Nucleolarvolumen mit den oben gegebenen Einschränkungen als Maß für die Funktion des heterochromatischen Systems an, so ist es nach den Untersuchungen von *Haumeder* erwiesen, daß die Tumorzellen nicht immer einen vergrößerten Nucleolus aufweisen (z. B. scirrhöse Carcinome). Auch konnte von der Autorin die Nucleolargröße nicht mit dem Grad der Malignität in Übereinstimmung gebracht werden. Die Nucleolen werden auch in Fällen geringgradiger Malignität vergrößert gefunden, ebenso wie in Epithelzellen bei chronischer Entzündung.

Lange Zeit hat man in dem vermehrten Nucleolarvolumen ein Charakteristikum der Tumorzelle gesehen (*Heiberg, Quensel, Karp, McCarty*), aber wie *Borst* hervorhebt, gibt es kein spezifisches Merkmal der Geschwulstzelle. Auch *Salfelder* kommt in neueren Untersuchungen zu dem Schluß, daß der Kernkörperchenvergrößerung keine diagnostische Bedeutung zuzumessen ist, da z. B. auch normale Epithelzellen schon riesenhafte Kernkörperchen aufweisen können.

In den bisherigen Betrachtungen haben wir uns darauf beschränkt, die Funktion des von den heterochromatischen Chromosomenabschnitten regulierten und induzierten proteinbildenden Systems und dessen Teile zu untersuchen. Nach *Caspersson* besteht in der Zelle noch ein zweites proteinbildendes System, das euchromatische, welches den Aufbau der Chromosomeneiweißkörper unter Mitwirkung der DNS reguliert. *Caspersson* hat diesem System in Beziehung zum Normalorgan keine stärkere Beachtung geschenkt. Er findet in Geschwülsten die verschiedenen Zelltypen unterschiedlich reich an DNS-Konzentration und Menge.

Bei einem Vergleich des DNS-Gehaltes zwischen Tumorzellen und Normalzellen wird man zuerst die DNS-Menge der normalen Zelle zu bestimmen haben. Dieses Problem ist eng verknüpft mit der normalen Chromosomenzahl und der DNS-Beladung von Chromosomen.

Um die Aufklärung des DNS-Gehaltes normaler Zellen hat man sich besonders von physiologisch-chemischer Seite her bemüht. *Mirsky* und *Ris*,

Vendrely und *Vendrely*, *Boivin*, *Cunningham*, *Griffin* und *Luck* haben konstante DNS-Mengen in Kernen verschiedener Organe mit diploidem Chromosomensatz von Menschen und Säugetieren feststellen können. *Vendrely* und *Vendrely* finden in somatischen Zellen verschiedener Organe vom Ochsen konstant $6,4 \text{ mal } 10^{-6} \mu\text{g}$ DNS, in Spermatozoen (haploider Chromosomensatz) nur die Hälfte. In der Evolution von Vertebraten wurde mit steigender Entwicklung eine Zunahme des DNS-Gehaltes gefunden, der allerdings nicht mit der Chromosomenzahl in Übereinstimmung zu bringen war. Bei Fischen (Karpfen, Forelle, Aal, Hecht, Hai u. a.) schwankt die DNS-Menge pro Zelle in Leber und Erythrocyten zwischen $1,2\text{—}5,79 \text{ mal } 10^{-6} \mu\text{g}$ (*Vendrely*, *Mirsky* und *Ris*), bei Vögeln (Fasan, Gans, Huhn) ist die Menge nicht größer (um $2 \text{ mal } 10^{-6} \mu\text{g}$), beim Frosch nach *Vendrely* $15 \text{ mal } 10^{-6} \mu\text{g}$, während beim Schaf, Pferd, Maus, Ratte, Kaninchen, Hund, Rind, Schwein Mengen von $5\text{—}10 \text{ mal } 10^{-6} \mu\text{g}$ gefunden werden. Beim Menschen schwanken die Werte in Kernen von Leber, Niere, Thymus, Pankreas zwischen $5,3\text{—}10 \text{ mal } 10^{-6} \mu\text{g}$. Nach *Davidson* und *Leslie* werden im menschlichen Knochenmark im Mittel $8,5 \text{ mal } 10^{-6} \mu\text{g}$ DNS pro Kern gefunden mit einer Schwankungsbreite von $4\text{—}15 \text{ mal } 10^{-6} \mu\text{g}$. *Schmidt*, *Hecht* und *Tannhauser* berichten über einen wesentlich geringeren DNS-Gehalt in Spermien (nur 3 %) als in Eiern. Da man konstante Chromosomenzahlen in beiden annehmen kann, muß man an eine wechselnde DNS-Menge pro Chromosom denken.

Diese Ergebnisse lassen daran zweifeln, daß es eine Konstanz der DNS-Menge in verschiedenen Organen gibt, obwohl die großen Unterschiede vielleicht mit den noch unvollkommenen Untersuchungsmethoden erklärt werden können.

Aber auch andere Tatsachen sprechen gegen die DNS-Konstanz in Normalorganen. So kommen im menschlichen Körper normalerweise polyploide Zellen vor, wie in Megakaryocyten und Osteoklasten (*Undritz*), die, will man nicht eine Verminderung der DNS-Menge annehmen, einen erheblich höheren DNS-Gehalt aufweisen müssen. Auch schon *Wassermann* hat eine wechselnde Chromosomenzahl (30—50) in menschlichen Mitosen nachweisen können, ebenso wie *Winiwarter*. Auch *Jakobj* findet in der Leber von Nagern immer eine gewisse Zahl tetra- und oktoploider Zellen.

Die Untersuchungen von *Scheirer* über die Regelkernklassen verschiedener Normalorgane sprechen im gleichen Sinne, wenn man annimmt, daß die Kerngröße von der Chromosomenzahl abhängt (*Boveri*, *Hertwig*, *Teutschländer* und *Schuster*). Diese Ergebnisse sprechen dafür, daß der DNS-Gehalt in den Zellen eines Organes wechselt. Damit wird eine sichere Unterscheidung der DNS-Menge von Normal- und Tumorzellen erschwert.

Unsere Ergebnisse über den DNS-Gehalt der Kerne von Normalorganen können in diesem Zusammenhang keinen Anspruch auf Vollständigkeit erheben, da sich die Untersuchungen nur auf das Muttergewebe erstrecken, von dem der betreffende Tumor ausging. Immerhin konnten wir eine gewisse Konstanz der DNS-Menge pro Kern feststellen, die zwischen 1,47 und 2,04

lag. Selbstverständlich können wir bei unseren Umrechnungsverhältnissen nicht die DNS-Vermehrung (Polyploidie) eines Kernes erfassen, da wir von der Volumenabsorption, die immer mehrere Kerne enthält, auf den Einzelkern schließen.

Wie über den DNS-Gehalt der Kerne in normalen Organen, bestehen über die DNS-Menge von Tumorzellen große Unstimmigkeiten zwischen den einzelnen Untersuchern. Schon in der älteren Literatur findet man Angaben über einen vermehrten Chromatingehalt von Krebszellen (*Klebs* 1889). Während *v. Hansemann* 1890 schon erkannte, daß es hyper- und hypochromatische Krebszellen mit weniger oder mehr Chromosomen als in der normalen Zelle gibt.

In der Folgezeit haben sich viele Autoren mit der Frage der Krebspolyploidie beschäftigt. Während einzelne Untersucher eine Chromosomenvermehrung (*Arndt* u. a.) und größere Kerne in Krebsen fanden (*Heiberg*, *Arndt*), berichten andere über einen diploiden Chromosomensatz in Tumorzellen (*Winiwarter*, *Scheirer*). *Borst* findet Carcinomzellen mit größeren und kleineren Kernen als in Normalorganen. *Breider* hat festgestellt, daß bei Zahnkarpfen Sarkome auftreten, deren Zellen nur einen haploiden Chromosomensatz besitzen. *Farmer* und Mitarbeiter finden ebenfalls haploide Kerne in Krebsgeweben. Fast alle genannten Autoren sind sich darin einig, daß die Zellvergrößerung und Polyploidie keine wesentliche Eigenschaft der Krebszelle darstellen (*Borst*, *Scheirer* u. a.).

In neueren Untersuchungen, die neben der Chromosomenzahl und Größe den DNS-Gehalt von Tumorzellen berücksichtigen, findet man ebenfalls widersprechende Meinungen. Bei Cancerisierung mit Methylcholanthren der Mäusehaut findet *Biesele* vom 2. Tag an bis zu 2 Monaten 8 % vergrößerte Chromosomen. Die Größenzunahme geht mit einer Vermehrung des DNS-Gehaltes einher. Im Carcinomgewebe findet *Biesele* über 50 % vergrößerte Chromosomen. In gleicher Weise berichten *Gopal-Ayengar* und *Cowdry* nach Methylcholanthrenpinselung über eine Zunahme der DNS-Menge um 60 %. Während in der Normalhaut die Chromosomen 12 % DNS enthielten, fanden sich im Carcinomgewebe 21 %. Über eine Zunahme des DNS-Gehaltes der Tumorzelle berichten ebenfalls *Klein*, *Kurnick* und *Klein* (Ascitestumor), *Stowell* (Lebercarcinom, 5 Fälle von Plattenepithelcarcinom), *Davidson* und *McIndoe* (Geflügelsarkom GRCH 15), *Mesayama* und *Yokoyama* (Rattenlebercarcinom), *Schneider* (Rattenleber- und Rattenlungentumor), während die erhöhten DNS-Werte von *Griffin* bei Rattenlebertumoren an Hand von Volumenbestimmung auf die größere Kernzahl zurückzuführen sind. Gleiche DNS-Werte pro Zelle in Tumoren und Normalgewebe finden *Mark* und *Ris* (Hepatome, Cholangiome), *Brues*, *Tracy* und *Cohn* (Hepatom 31) und *Price* (Hepatome), während *Dounce* in Hepatomen weniger DNS als im Normalgewebe findet.

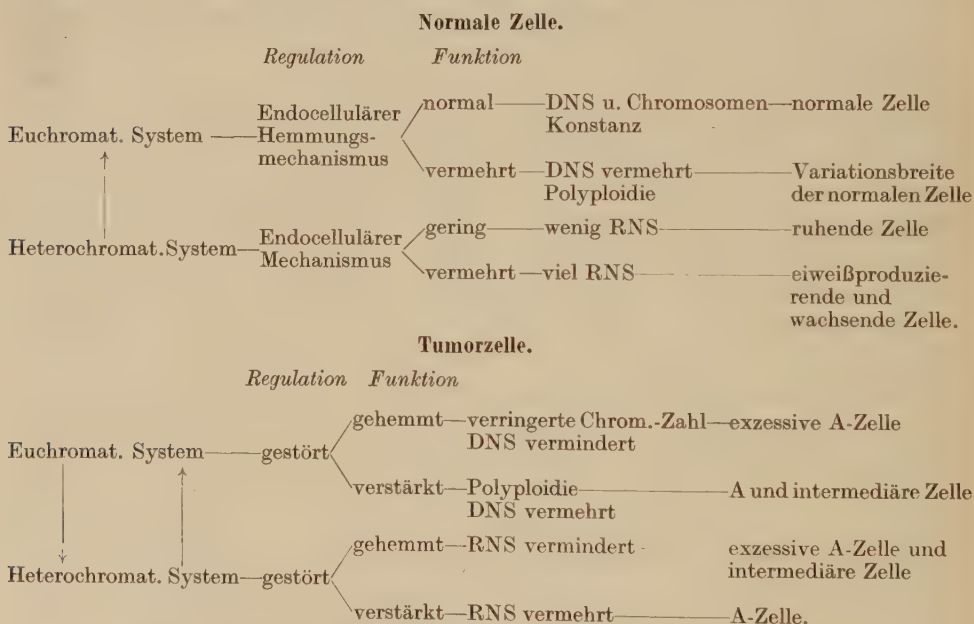
In unseren Untersuchungen fanden wir den DNS-Gehalt pro Zelle in vielen Fällen statistisch einwandfrei erhöht, niemals wurde eine gesicherte Abnahme gefunden.

Nach den Ergebnissen der Literatur und eigenen Untersuchungen ist es offenbar, daß die mengenmäßige Vermehrung der Thymonucleinsäure kein Specificum der Tumorzelle darstellt und keinen Aufschluß über den Malignitätsgrad gibt.

Das euchromatische System kann demnach in der Geschwulstzelle verstärkt oder vermindert tätig sein mit mehr oder weniger DNS und größerer oder geringerer Chromosomenzahl als in der Normalzelle. Die Teilungsrate der Geschwulstzelle ist nicht von der Menge der vorhandenen DNS abhängig.

Wie wir im 1. Teil unserer Untersuchungen darlegten, ist in der Tumorzelle eine Regulationsstörung als Ursache des malignen Wachstums anzunehmen. In der normalen Zelle glauben wir mit *Caspersson* einen endocellulären Hemmungsmechanismus annehmen zu können, der das Wachstum und die Zellteilung überwacht. In der Geschwulstzelle fehlt diese innere Zellregulation. Die Zelle wächst und vermehrt sich ohne Rücksicht auf ihre Stellung im Organismus in autonomer Weise. Diese Enthemmung führt zu einer Beschleunigung der Zellteilung, d. h. des Aufbaues der Chromosomen- und Plasmaeiweißkörper. Die quantitative (und qualitative) Über- bzw. Unterfunktion der beiden proteinbildenden Systeme ist unseres Erachtens die morphologisch faßbare Manifestation dieser Störung im innersten Gefüge der Zelle.

In dem folgenden Schema haben wir die normale Regulation und Funktion der Zelle und die Störungen in der Geschwulstzelle in bezug auf die eiweißbildenden Systeme dargestellt.



Von diesem Regulationsfaktor haben wir keine genauere Kenntnis. Die Bedeutung der Nucleinsäuren für das Wachstum und die Teilung der Zelle

machen es wahrscheinlich, daß dieser Faktor x in Zellstrukturen gelegen ist oder auf solche einwirkt, die nucleinsäurehaltig sind.

Im Gegensatz zu *Caspersson* können wir die Überfunktion des heterochromatischen Systems nicht als ein Specificum der Tumorzelle erkennen. Aus diesem Grunde ist uns die Annahme, daß die primäre Störung (Enthemmung) in diesem System gelegen ist, wenig wahrscheinlich. Es ist unseres Erachtens ebenso gut möglich, daß die Regulationsstörung primär das euchromatische System betrifft und das heterochromatische System von dort beeinflusst wird wie umgekehrt.

Nach den Forschungen der letzten Jahre besteht aber kein Zweifel, daß eine der Grundursachen der Krebsentstehung in einer Fehlleistung der das Wachstum und die Teilung der Zelle regulierenden Nucleoproteide gesehen werden muß. Besonders die Ergebnisse der experimentellen Krebsforschung sprechen für diese Auffassung. Es ist bekannt, daß viele cancerogenen Stoffe (Röntgenstrahlen, Benzpyren, Azofarbstoffe, UV-Licht u. a.) zu einer Alteration der nucleinsäurehaltigen Zellbestandteile führen. Auch die Kenntnis der Krebsauslösung durch Viren (Roussarkom, Milchtumor der Mäuse (*Bittner*), Shopepapillom) gewinnt in diesem Zusammenhang Bedeutung. Die Viren, als Nucleoproteidkomplexe (*Schramm*, *Stanley*, *Butenandt*) und zur Selbstreproduktion fähige Körper rufen in der Zelle eine erhebliche Alteration des Nucleinsäurestoffwechsels hervor (*Hydén*, *Gratia*, *Brachet* und *Jeener*). *Euler* und *Skarzynsky* sind der Ansicht, daß in die Zelle eingedrungene Viren als krebsauslösende Ursache in Frage kommen (*Graffi*). Nach *Rondoni* erzeugen krebsauslösende Stoffe ein endogenes Virusprotein, das in den normalen Genbestand der Zelle eingebaut die krebsige Entartung hervorruft. Nachdem von *Michaelis* u. a. plasmatische Erbträger erkannt worden sind, ist eine Mutation dieser Körper als krebsauslösende Ursache durchaus denkbar. Daß die durch cancerogene Reize veränderten Nucleoproteide des Plasmas die der Gene zu alterieren vermögen, erscheint möglich, da nach *Lettré* und *Brachet* die DNS der Chromosomen sich aus Bausteinen der Plasmanucleinsäure bildet. Auch die Untersuchungen mit radioaktivem Phosphor sprechen dafür, daß Teile der RNS in die DNS eingebaut werden.

Die Frage einer Mutation der Cytoplasmagranula (Plasmaputations-theorie) allein oder mit sekundärer Wirkung auf den Genbestand oder eine primäre mutative Veränderung der Chromosomen (Chromosomenmutations-theorie) mit sekundären Veränderungen des Plasmas kann heute noch nicht entschieden werden.

Zusammenfassung.

1. Adenocarcinome, Leber-, Schilddrüsen- und Nierencarcinome und Sarkome wurden im Vergleich zum entsprechenden Muttergewebe auf ihren Nucleinsäuregehalt untersucht.

2. Die Zellen von Adenocarcinomen, Schilddrüsenkarzinomen, Nierenkarzinomen und Sarkomen wurden reicher an RNS gefunden als die Normalzellen.

Der DNS-Gehalt wurde in den meisten Tumoren erhöht, niemals statistisch einwandfrei niedriger gefunden als in den normalen Zellen.

3. Der Malignitätsgrad einer Geschwulst war nicht von dem Gehalt an Nucleinsäure abhängig.

4. Die zentrale Stellung der Nucleoproteide beim Zellwachstum und der Teilung macht es wahrscheinlich, daß eine der Grundursachen der Krebsentstehung in einer Regulationsstörung (Enthemmung) der beiden proteinbildenden Systeme nach *Caspersson* gelegen ist mit Funktionsstörungen dieser Systeme.

Eine bevorzugte primäre Störung in einem der beiden Systeme konnte nicht erkannt werden.

Literaturverzeichnis.

- Altmann*: Arch. f. Anat. **43**, 524 (1889). — Die Elementarorganismen und ihre Beziehungen zu den Zellen, Leipzig 1890. — *Apitz*: Virchows Arch. **311**, 376 (1944). — *Andreassi*: C. r. Assoc. Anat. **53**, 3 (1949). — *Arndt*: Z. Krebsforsch. **41**, 393 (1935). — *Behrens*: Abderhalden Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden **10**, 1938. — *Belozersky*: Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. **12**, 1 (1947). — *Berg*: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **7**, 421 (1926). — *van den Bergh u. Hoffmann*: C. r. Soc. Biol. Paris **139**, 324 (1945). — *Bethe*: Anat. Anz. **12**, 438 (1896). — *Biesele*: Cancer Res. **4**, 540 (1944). — *Bittner*: Science (Lancaster, Pa.) **84**, 162 (1936). — *Boivin*: Experiences annuelles de biochimie medicale **4**, 7, Paris: Masson 1944. — Cold. Spring Harb. Symp. Quant. Biol. **12**, 7 (1947). — C. r. Acad. Sci. Paris **226**, 1061 (1948). — *Borst*: Allgemeine Pathologie der malignen Geschwülste, Leipzig 1924. — Z. Krebsforsch. **40**, 3 (1934). — *Boveri*: Zur Frage der Entstehung maligner Tumoren, Jena: Fischer 1914. — *Brachet*: Archives de Biol. **53**, 207 (1942). — Embriologie chimique, Paris: Masson 1945. — *Brachet u. Shaver*: Stain. Technol. **23**, 177 (1948). — *Bredereck*: Fortschr. Chem. **1** (1938). — *Breider*: Strahlenther. **84**, 398 (1951). — *Brues, Tracy and Cohn*: J. of Biol. Chem. **155**, 169 (1944). — *Bungenberg de Jong*: Biochem. Z. **254**, 15 (1932). — *Butenandt*: Abh. Preuß. Akad. Wiss., Math.-naturwiss. Kl. **1943**, 10. — *Butterfield*: Dtsch. Arch. klin. Med. **92**, 336 (1908). — *Caspersson*: Arch. exper. Zellforsch. **19**, 217 (1937). — Skand. Arch. Physiol. **73**, Suppl. 8 (1936). — Chromosoma **1**, 562 (1940). — Naturwiss. **29**, 29, 33 (1941). — *Caspersson u. Thorell*: Chromosoma **2**, 132 (1941—44). — *Caspersson, Landström, Hydén u. Aquilonius*: Chromosoma **2**, 111 (1941). — Acta radiol. Suppl. XLVI (1942). — *Caspersson*: „Cell Growth and Cell Function“, New York: W. W. Norton 1950 (Zusammenfassende Darstellung). — *Claude*: Science (Lancaster, Pa.) **91**, 77 (1940). — Biol. Symp. **10**, 111 (1943). — *Claude and Potter*: J. of Exper. Med. **77**, 345 (1943); **84**, 51 (1946). — C. r. Acad. Sci. Paris **228**, 1463 (1949). — *Cornil et Stahl*: C. r. Soc. Biol. Paris **144**, 1075 (1950). — *Cowdry*: Arch. of Path. **30**, 1245 (1940). — *Cunningham, Griffin and Luck*: J. Gen. Physiol. **34**, 59 (1950). — *Danielli*: Nature (London) **157**, 755 (1946). — *Darlington*: Nature (London) **149**, 66 (1942). — *Davidson and Leslie*: Cancer Res. **10**, 587 (1950). — *Davidson, Leslie and White*: Biochemic. J. **47**, 2 (1950). — *Davidson and McIndoe*: Siehe Davidson and Leslie. — *Dempsey, Bunting and Wislocki*: Nach Noback and Montagna. — *Decline*: C. r. Soc. Biol. Paris **133**, 74 (1940). — *Di Stefano*: Proc. Nat. Acad. Sci. **34**, 75 (1948). — Chromosoma **3**, 282 (1948). — *Dounce*: J. of Biol. Chem. **151**, 221 (1943). — *Einarson*: Acta path. scand. (Københ.) **28**, 82 (1951). — *Ely and Ross*: Anat. Rec. **104**, 103 (1949). — Nature (London) **163**, 906 (1949). — *Engström*: Chromosoma **2**, 459 (1943). — *Euler u. Skarzynsky*: Biochemie der Tumoren. Stuttgart 1942. — *Euler*: Dtsch. med. Wschr. **73**, 266 (1948). — *Farmer, Moore u. Walker*: Biol. Zbl. **24**, (1904). — *Felix*: Z. physiol. Chem. **120**, 91 (1922). — *Feulgen u. Rosenbeck*: Z. phys. Chem. **135**, 203 (1924). — *Fischer*: Natur-

- wiss. **30**, 377 (1942). — *Foster*: J. of Anat. **83**, 101 (1949). — *Goldschmidt*: Zool. Jb. **21**, 49 (1909). — *Gopal, Ayengar and Cowdry*: Cancer Res. **7**, 1 (1947). — *Gössner*: Zbl. Path. **85**, 434 (1949). — Verh. dtsh. Ges. Path. **1950**, 102. — *Graffi*: Arch. Geschwulstforsch. **1**, 61 (1949). — *Gratia, Brachet et Jeener*: C. r. Soc. Biol. Paris **139**, 72, 76 (1945). — *Greenstein*: Adv. Prot. Chem. **1**, 210 (1944). — *Griffin*: J. of Biol. Chem. **176**, 225 (1948). — *Gulland*: Siehe Euler. — *Hänel*: Schweiz. med. Wschr. **41**, 1089 (1950). — Helvet. med. Acta **17**, 627 (1950). — *Hammarsten u. Teorell*: Acta med. scand. (Stockh.) **68**, 219 (1928). — *von Hanseman*: Virchows Arch. **119**, 299 (1899). — *Harris*: J. of Exper. Med. **90**, 169 (1949). — *Hau-meder*: Z. Krebsforsch. **40**, 105 (1934). — *Heiberg*: Z. Krebsforsch. **29**, 234 (1929); **30**, 60 (1930). — Virchows Arch. **234**, 419 (1921). — *Heidenhain*: Arch. mikrosk. Anat. **6**, 385 (1870). — Plasma und Zelle, Jena 1907. — *Hertwig*: Allgemeine Biologie, Jena: G. Fischer. — Z. mikrosk.-anat. Forsch. **23**, 484 (1930); **33**, 373 (1933). — *Hirsch*: Roux' Arch. **123**, 792 (1931). — *Hirschfeld u. Klee-Rawidowicz*: Z. Krebsforsch. **32**, 139 (1930). — *Hydén*: Acta physiol. scand. **6**, Suppl. XVII (1943). — Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. **XII**, 104 (1947). — *Jakobj*: Anat. Anz. **72**, Erg. H. 236 (1921). — Roux' Arch. **106**, 124 (1925). — *Jeener*: Nature (London) **164**, 1009 (1949). — *Jones*: Amer. J. Physiol. **52** (1920). — *Karp*: Z. Krebsforsch. **36**, 579 (1932). — *Kelley*: J. of Biol. Chem. **127**, 55, 73 (1939). — *Khouvine u. Gregoire*: C. r. Soc. Biol. Paris **139**, 142 (1945). — *Klebs*: Allgemeine morphologische Pathologie 2, 1889. — *Klein, Kurnick u. Klein*: Exper. Cell. Res. **1**, 127 (1950). — *Kossel*: Z. physiol. Chem. **25**, 165 (1898). — Handbuch der Biochemie des Menschen und der Tiere, 2. Aufl., S. 324. Jena: G. Fischer 1924. — *Kossel u. Levene*: Siehe Bredereck. — *Kunitz*: J. Gen. Physiol. **24**, 15 (1940). — *Kurnick*: J. Gen. Physiol. **33**, 243 (1950). — Exper. Cell. Res. **1**, 151 (1950). — *Lagerstedt*: Acta anat. **2**, 392 (1947); **3**, 84, 190, 265 (1947); Suppl. **1949** 9. — *Landström, Caspersson u. Wohlfahrt*: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **49**, 534 (1941). — *Landström u. Hydén*: Nord. Med. Tidskr. **13**, 144 (1944). — *Laves*: Virchows Arch. **279**, 618 (1931). — *Lettré*: Strahlenther. **79**, 363 (1949). — *Levene u. Tipson*: Nach Bredereck. — *Li Chong Fu and Stacey*: Nature (London) **163**, 538 (1949). — *Lillie*: Anat. Rec. **103**, 611 (1949). — *Lipschütz*: Z. Krebsforsch. **28**, 491 (1929); **29**, 155, 440, 449, 554, 596 (1929); **30**, 317 (1929); **32**, 288 (1930). — Virchows Arch. **282**, 107 (1931). — *Lumb*: Quart. Rev. Biol. **25**, 278 (1950). — *Mann and Grushow*: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **71**, 658 (1949). — *Mark and Ris*: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **71**, 727 (1949). — *Marshak*: Biol. Bull. **95**, 244 (1948). — *McCarty*: Amer. J. Cancer **31**, 104 (1937). — J. Gen. Physiol. **29**, 123 (1946). — *McKay and Farrar*: Cancer (N. Y.) **3**, 106 (1950). — *Mesayama and Yokayama*: Nach Stovell. — *Métais et Mandel*: C. r. Soc. Biol. Paris **144**, 128 (1950). — *Meyer*: Morphologisch-physiologische Analyse der Zelle I. Jena: Fischer 1920. — *Michaelis*: Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. **XII**, 131 (1947). — Z. Krebsforsch. **56**, 225 (1949). — *Miescher*: Verh. naturforsch. Ges. Basel **6**, 138 (1874). — *Mirsky and Ris*: J. Gen. Physiol. **34**, 475 (1951). — Nature (London) **163**, 666 (1949). — J. Gen. Physiol. **31**, 17 (1947). — *Möllendorf u. Tomita*: Z. Zellforsch. **3**, 1 (1926). — *Noback and Montagna*: Amer. J. Anat. **81**, 343 (1947). — *Nolte*: Z. Naturforsch. **2B**, 295 (1944). — *Olhagen, Thorell and Wising*: Scand. J. Clin. a. Labor. Invest. **1**, 49 (1949). — *Ortmann*: Z. Zellforsch. **34**, 562 (1949). — *Overent and Stacey*: Nature (London) **163**, 538 (1949). — *Pappenheim*: Grundriß der Farbchemie, Berlin: Hirschwald 1901. — *Pischinger*: Z. Zellforsch. **3**, 169 (1926). — Fol. haemat. **6**, 51 (1908). — *Pollister and Ris*: Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. **XII**, 147 (1947). — *Pollister and Leuchtenberger*: Proc. Nat. Acad. Sci. **35**, 66, 111 (1949). — Nature (London) **163**, 360 (1949). — *Pouyet*: C. r. Acad. Sci. Paris **228**, 608 (1949). — *Price, Miller, Miller and Weber*: Cancer Res. **9**, 398 (1949). — *Price*: Cancer Res. **10**, 184 (1950). — *Price and Laid*: Cancer Res. **10**, 650 (1950). — *Quensel*: Acta med. scand. (Stockh.) **68**, 427 (1928). — *Ries*: Z. Zellforsch. **22**, 523 (1935). — *Rondoni*: Schweiz. med. Wschr. **78**, 419 (1948). — *Ruman-jetzew*: Arch. Path. (russ.) **11**, 48 (1949). — *Salfelder*: Z. Krebsforsch. **57**, 517 (1951). — *Scheirer*: Z. Krebsforsch. **43**, 1 (1936). — *Schneider*: J. of Biol. Chem. **161**, 293 (1945). — *Schneider, W. C.*: Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. **XII**, 169 (1947). — *Schneider and Hogeboom*: Cancer Res. **11**, 1 (1951). — *Schramm*: Chemie **57**, 109 (1944). — Z. Naturforsch. **2B**, 112, 249 (1947). — *Schramm, Bergold u. Flammersfeld*: Z. Naturforsch. **1**, 328 (1946). — *Singer*: Anat. Rec. **102**, 175 (1948). — *Spatz*: Verh. anat. Ges. 1923. Erg. H. zum Anat. Anz. **57**. — *Stanley*: Ann. Rev. Biochem. **9**, 545 (1940). — *Steudel u. Levese*: Nach Bredereck. — *Stedmann and Stedmann*: Nature (London) **152**, 500, 503 (1943). — Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. **XII**, 224 (1947). — *Stovell*: J. Nat. Cancer Inst. **3**, 111 (1942). — *Stovell and Cooper*: Cancer Res. **5**, 295 (1945); **6**, 426 (1946). — Symp. Soc. Exper. Biol. **1**, 190 (1947). — *Teutschländer u. Schuster*: Z. Krebs-

forsch. **23**, 183 (1926). — *Theiss*: Noch nicht abgeschlossene Untersuchungen. — *Thoma*: Z. Biol. **103**, 27 (1949). — *Klin. Wschr.* **28**, 13 (1950). — *Thorell*: Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. **XII**, 247 (1947). — *Turchini*: Acta anat. **4**, 276 (1947). — *Undritz*: Disk.-Bem. Meschlin, Wang und Schwarz, Schweiz. med. Wschr. **80**, 1103 (1950). — *Unna*: Abderhaldens Handbuch der biol. Arbeitsmethoden, Abt. V, 2 (1), 1921. — *Unna u. Wissig*: Virchows Arch. **231**, 519 (1921). — *Vendrelly u. Randavel*: Acta anat. **7**, 225 (1949). — *Bull. Soc. Chim.* **32**, 427 (1950). — *Vendrelly et Vendrelly*: C. r. Soc. Biol. Paris **143**, 1386 (1949). — *Experientia* **4**, 434 (1948). — *Vercauteren*: Bull. Soc. Chim. biol. Paris **32**, 473 (1950). — *Vischer and Chargaff*: Ann. Rev. Biochem. **17**, 201 (1948). — *Vögtlin, Métais et Conrad*: Presse méd. **58**, 1349 (1950). — *Vogt, C. u. O.*: Ärztl. Forsch. **1**, 8 (1947). — *Warter, Mandel, Métais et Touillier*: Presse méd. **76**, 1346 (1950). — *Wassermann*: Möllendorffs Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen I/2, II, 1929. — *Winivarter*: Arch. f. Dermat. **85**, 239 (1907). — *Zeiger u. Harers*: Z. Zellforsch. **36**, 62 (1951). — *Zollinger*: Rev. d'Hematol. **5**, 696 (1950).

Privatdozent Dr. W. Sandritter, (16) Frankfurt/M.-Süd,
Pathologisches Institut der Universität.